

Differenzierungsmöglichkeit
zwischen Menopause und Gonadendysgenese
mit dem Releasinghormon der Gonadotropine

von

Sibylle Wohllleben

aus

Weißenburg

1979 # 2 69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

Differenzierungsmöglichkeit
zwischen Menopause und Gonadendysgenese
mit dem Releasinghormon der Gonadotropine

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Sibylle Wohlleben
aus
Weißenburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Becker
Korreferent: Prof. Dr. K.-G. Ober
Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.1979

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	3
LH-RH-Stimulationstest	4
Radioimmunologische Methode	4
Ergebnisse	10
Klinische Untersuchung	10
Chromosomenanalyse	10
Morphologische Untersuchung	11
Endokrinologische Untersuchung	12
Patientinnen mit regelmäßigen Menstruationszyklen	12
Patientinnen nach der Menopause	17
Patientinnen mit Gonadendysgenesie	22
Diskussion	40
Zusammenfassung	42
Literatur	44

I. Einleitung

Die ersten bedeutenden Erkenntnisse über die Regulationsmechanismen der Sexualhormone stammen aus dem Zeitraum zwischen 1920 und 1930. Seit 1926 ist bekannt, daß die Adenohypophyse die Hormone FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) sezerniert. Diese stimulieren bei der Frau die Hormonproduktion im Ovar (Smith 1926 (40); Zondek und Aschheim 1927 (42, 43)). Marshall und Verney wiesen nach, daß auch die Freisetzung der Hormone aus dem Hypophysenvorderlappen von einem übergeordneten Zentrum gesteuert wird. Sie stellten fest, daß bei Ratten durch Stromstöße, die durch das Gehirn gesandt wurden, Ovulationen und Pseudoschwangerschaften ausgelöst wurden (22). Später engte Harris dieses übergeordnete Zentrum auf das Tuber cinereum und die präoptische suprachiasmatische Region des Hypothalamus ein (13, 14, 15). Aus diesen Erkenntnissen entwickelte sich die Vorstellung über das Regelkreissystem Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Ovar, von dem der Menstruationszyklus der Frau gesteuert wird.

Man wußte, daß der Hypothalamus eine Substanz sezerniert, die über das hypophysäre Portalsystem die Freisetzung der Hormone FSH und LH aus der Adenohypophyse stimuliert (16). Schally und anderen gelang 1971 die Isolierung und Syntheseisierung dieser Substanz (33, 34). Sie wurde zwar als LH-Releasinghormon (LH-RH) bezeichnet, doch wurde nach-

gewiesen, daß sie sowohl die Ausschüttung des LH als auch des FSH aus der Hypophyse stimuliert. Durch die Synthese des LH-RH war eine neue Möglichkeit der Überprüfung der Regelkreise gegeben.

Die vorausgegangene Entwicklung der radioimmunologischen Bestimmung kleinster Mengen von FSH und LH im Serum durch Franchimont 1966 (9) und Saxena 1968 (31) trug wesentlich dazu bei, daß wir heute in der Lage sind, die Reaktion der Hypophyse auf eine Releasingfaktorstimulation (LH-RH-Stimulationstest) zu prüfen.

Nachdem uns dieser Test neue Möglichkeiten bot, Störungen im Regulationsmechanismus zu finden und eine genauere Aussage über die Art der Störungen zu machen, untersuchten wir Frauen nach der Menopause und Frauen mit Gonadendysgenesie. Das Ziel der Arbeit sollte es sein, nachzuweisen, ob zwischen einem normal angelegten Ovar, das auf Grund seines Alters die Hormonproduktion weitgehend eingestellt hat, und einem fehlangelegten Ovar ein Unterschied in der Reaktion beim LH-RH-Stimulationstest besteht.

II. Material und Methoden

Wir untersuchten 12 gesunde Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen, 12 Frauen, die mindestens fünf Jahre nach der Menopause waren, und 12 Frauen im Alter zwischen 15 und 31 Jahren, bei denen entweder der Verdacht auf eine Gonadendysgenese bestand, oder die die Universitäts-Frauenklinik Erlangen wegen einer primären Amenorrhoe aufsuchten.

Die Gonadendysgenese wurde entweder laparoskopisch oder durch Laparotomie gesichert. In einigen Fällen wurde die Diagnose histologisch bestätigt.

Bei den Patientinnen mit Gonadendysgenese wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt.

Alle Patientinnen unterzogen sich einem LH-RH-Stimulationstest.

Die Serumkonzentration der Hormone FSH und LH wurde radioimmunologisch gemessen.

1. LH-RH-Stimulationstest

Zur Überprüfung der Hypophysenreaktion wurde bei allen Patientinnen der LH-RH-Stimulationstest durchgeführt.

Der Patientin wurden im Abstand von 10 Minuten zweimal 5 ml Blut aus einer intravenös liegenden Kanüle entnommen, bevor eine Stimulation begonnen wurde. Nach der zweiten Blutentnahme wurden sofort 25 ug synthetisches LH-RH (Hoechst)⁺ schnell intravenös injiziert, und nach 10, 20, 25, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten jeweils 5 ml Blut entnommen.

Das Blut wurde zunächst bei Zimmertemperatur in beschrifteten Plastikröhrchen stengelassen, dann abzentrifugiert, und das so gewonnene Serum bei -20°C eingefroren.

Im endokrinologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Erlangen wurde dann mit der nachfolgend beschriebenen radioimmunologischen Methode die Serumkonzentration der Gonadotropine FSH und LH gemessen, und damit die Reaktion der Hypophyse auf eine LH-RH-Stimulation bestimmt.

2. Radioimmunologische Methode

Wir verwandten die Doppelantikörper-Solid-Phase-Methode.

Das Prinzip dieser Bestimmung beruht darauf, daß sich das radioaktiv markierte Hormon und das unmarkierte Hormon nach dem Massenwirkungsgesetz gegenseitig von den Bindungsstellen

⁺Der Firma Hoechst danken wir an dieser Stelle für die Überlassung von LH-RH.

der Antikörper verdrängen. Zur Vermeidung von unspezifischen Reaktionen benutzt man Antigammaglobuline, die an Bromid-aktivierte Zellulose gebunden sind (Immunsorbent). Die Antigen-Antikörper-Komplexe ergeben ein Präzipitat, dessen Radioaktivität gemessen wird. Sie ist umso größer, je geringer die unmarkierte und zu bestimmende Hormonmenge im Serum war, die das markierte Hormon von den Antikörperbindungsstellen verdrängt hat.

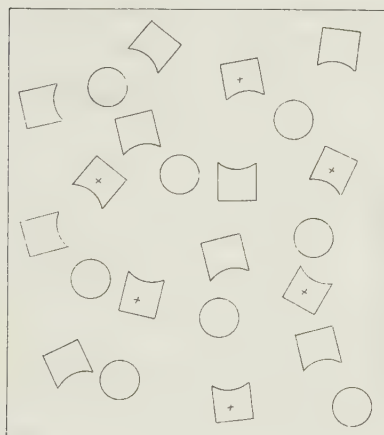
Mit Hilfe von 7 Standardansätzen mit bekannter unmarkierter Hormonkonzentration erstellt man eine Eichkurve. Auf der X-Achse werden die Hormonkonzentrationen der Standardansätze in Nanogramm und auf der Y-Achse die radioaktiven Impulse pro Minute aufgetragen. Aus dieser Kurve kann man dann die der Aktivität der Patientenproben entsprechende Hormonkonzentration in Nanogramm ablesen. 1 ng FSH entspricht 169 ng des Standards LER 907, und 1 ng LH entspricht 66 ng des Standards LER 907.

Dem Grundprinzip entsprechend arbeitet man wie folgt: Es werden jeweils 0,1 ml des hochgereinigten Standardhormons, bzw. 0,1 ml des Patientenserums mit 0,1 ml mit Jod 125 markiertem Hormon und mit 0,1 ml Antiserum gemischt und bei Raumtemperatur 18-20 Stunden inkubiert. Danach werden 0,5 ml Immunsorbent hinzupipettiert, um unspezifische Reaktionen zu unterbinden. Die verschlossenen Röhrchen werden 5 Stunden geschüttelt und anschließend zentrifugiert. Der Überstand wird abgesaugt, und die Radioaktivität des Präzipitates an einem

Gammastrahlen-Meßplatz mit automatischem Probenwechsler gemessen. Nach Erstellung der Eichkurve wird die Hormonkonzentration der Proben bestimmt. Trägt man die Impulszahl einer Probe auf der Y-Achse auf, so kann man mit Hilfe der Kurve die entsprechende Hormonkonzentration auf der X-Achse ablesen.

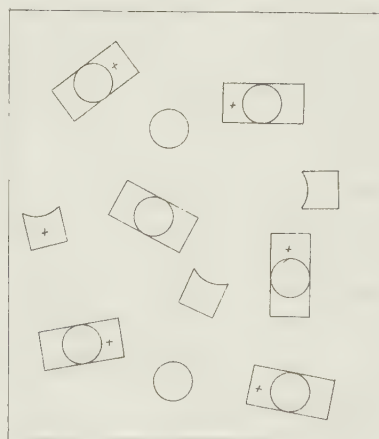
Abb. 1

Schematische Darstellung des Reaktionsverlaufes der radioimmunologischen Bestimmung



Vermischung der Antikörper
 ○ mit markiertem □
 und unmarkiertem □ Hormon

Gleichgewichtseinstellung
 zwischen dem markierten und
 unmarkierten Hormon nach ab-
 gelaufener Inkubationszeit



Nach dem Abzentrifugieren
 sind die gebundenen Antigen-
 -Antikörper-Komplexe im Bo-
 densatz des Röhrchens zu fin-
 den; die ungebundenen werden
 verworfen

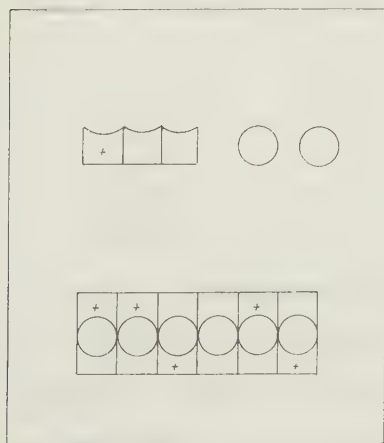
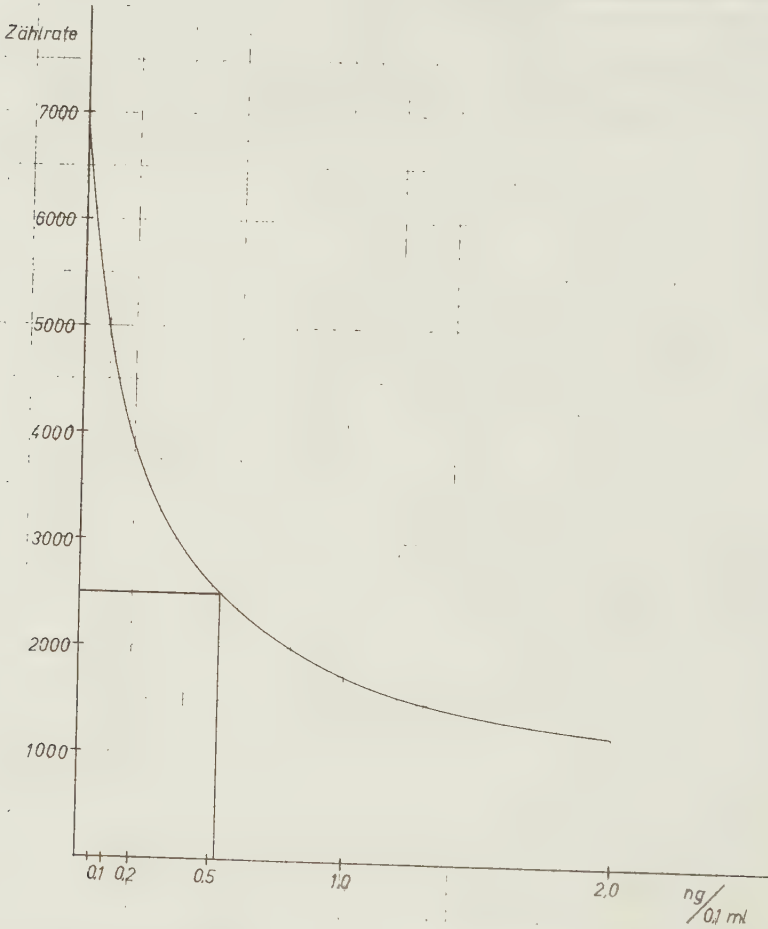


Abb. 2

Eichkurve für eine radioimmunologische Bestimmung von FSH



Da das zur Bestimmung eingesetzte Probenvolumen 0,1 ml beträgt, erhält man den FSH-Gehalt in ng/ml durch Multiplikation mit dem Faktor 10. So kann man zum Beispiel für eine

Probe mit der Zählrate 2500 einen FSH-Gehalt von 5,3 ng/ml aus der Kurve ablesen.

Der Verlauf der Eichkurve in Abb. 2 aus Gründen der Übersichtlichkeit nur bis zu einem Standard von 2,0 ng/0,1 ml aufgetragen.

III. Ergebnisse

1. Klinische Untersuchung

Alle Patientinnen mit primärer Amenorrhoe unterzogen sich einer klinischen Untersuchung. Dabei zeigte sich die unterschiedliche Ausprägung der äußeren Merkmale bei Chromosomenaberrationen.

Die Frauen mit einem Karyotyp XO, XX/XO und mit einem Isochromosom X wiesen alle einen Minderwuchs auf. Außerdem fanden wir teilweise weitere Symptome eines Ullrich-Turner-Syndroms wie fehlende oder verminderte Sekundärbehaarung, Mammaehypoplasie, gedrungener Habitus und kurzer Hals mit tiefem Haaransatz. Ein Pterygium colli hatte keine der untersuchten Frauen.

Eine Patientin mit einem Karyotyp 46/XY zeigte ebenfalls spärliche Genital- und Achselbehaarung und eine geringe Brustentwicklung.

2 Patientinnen mit normalem weiblichen Chromosomensatz und eine Patientin mit einem XX/XY-Mosaik waren äußerlich unauffällig.

2. Chromosomenanalyse

Bei den Patientinnen mit Gonadendysgenesie wurde im Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Dabei ergaben sich fünf verschiedene Gruppen.

3 Patientinnen zeigten einen normalen weiblichen Karyotyp 46/XX. 2 weitere Patientinnen hatten ein 46/XX-45/X0-Mosaik, 3 Frauen eine reine 45/X0-Chromosomenaberration, und 2 Fälle zeigten ein Isochromosom X. 2 weitere Patientinnen wiesen ein männliches Geschlechtschromosom auf, wobei es sich in einem Fall um einen reinen 46/XY-Karyotyp und im anderen um ein 46/XX-46/XY-Mosaik handelte.

3. Morphologische Untersuchung

Als Streakgonaden wurden die rudimentären Gebilde beschrieben, die sich bei Frauen mit Gonadendysgenesie an Stelle der Ovarien befinden. Sie sind 3-5 cm lang, bleistiftdick oder auch schmaler und meist weißlich. Histologisch bestehen sie aus Ovarialstroma, enthalten jedoch kein Keimmaterial oder Follikel. Manchmal kann man Hiluszellen oder Rete-Anteile sehen. Diese rudimentären Gebilde fanden wir auch bei den von uns untersuchten Frauen. Bis auf eine Patientin, bei der die Diagnose "Gonadendysgenesie" auf Grund des Karyotypes, des äußerlichen Habitus und des Tastbefundes gesichert ist, wurden alle Frauen laparoskopiert oder laparotomiert. Die Laparotomie wurde bei denjenigen Patientinnen durchgeführt, bei denen mit der Laparoskopie keine sichere Diagnose gestellt werden konnte, und bei einer Patientin, bei der die Entfernung der Gonaden auf Grund des Entartungsrisikos bei einem Karyotyp mit einer XY-Komponente indiziert war. Bei 7 Patientinnen wurde die makroskopische Diagnose histologisch bestätigt.

4. Endokrinologische Untersuchung

a. Patientinnen mit regelmäßigen Menstruationszyklen

Die von uns untersuchten Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen zeigten FSH-Basalwerte zwischen 1,4-4,4 ng/ml. Die LH-Werte lagen zwischen 0,6-3,95 ng/ml. Die Basalwerte erhielten wir aus der Mittelwertberechnung der beiden Hormonkonzentrationen vor der LH-RH-Injektion. Unsere Ergebnisse entsprechen früheren Untersuchungen, wobei Normalwerte für FSH von 1,35-4,4 ng/ml und für LH von 0,74-4,71 ng/ml festgestellt wurden. In diesen Angaben nicht enthalten sind die Werte für den Ovulationspeak, da bei keiner Patientin der LH-RH-Stimulationstest zur Zeit der Ovulation durchgeführt wurde.

Nach der LH-RH-Injektion ergab sich ein Anstieg des FSH auf einen durchschnittlichen Maximalwert von 5,78 ng/ml und des LH auf 9,14 ng/ml.

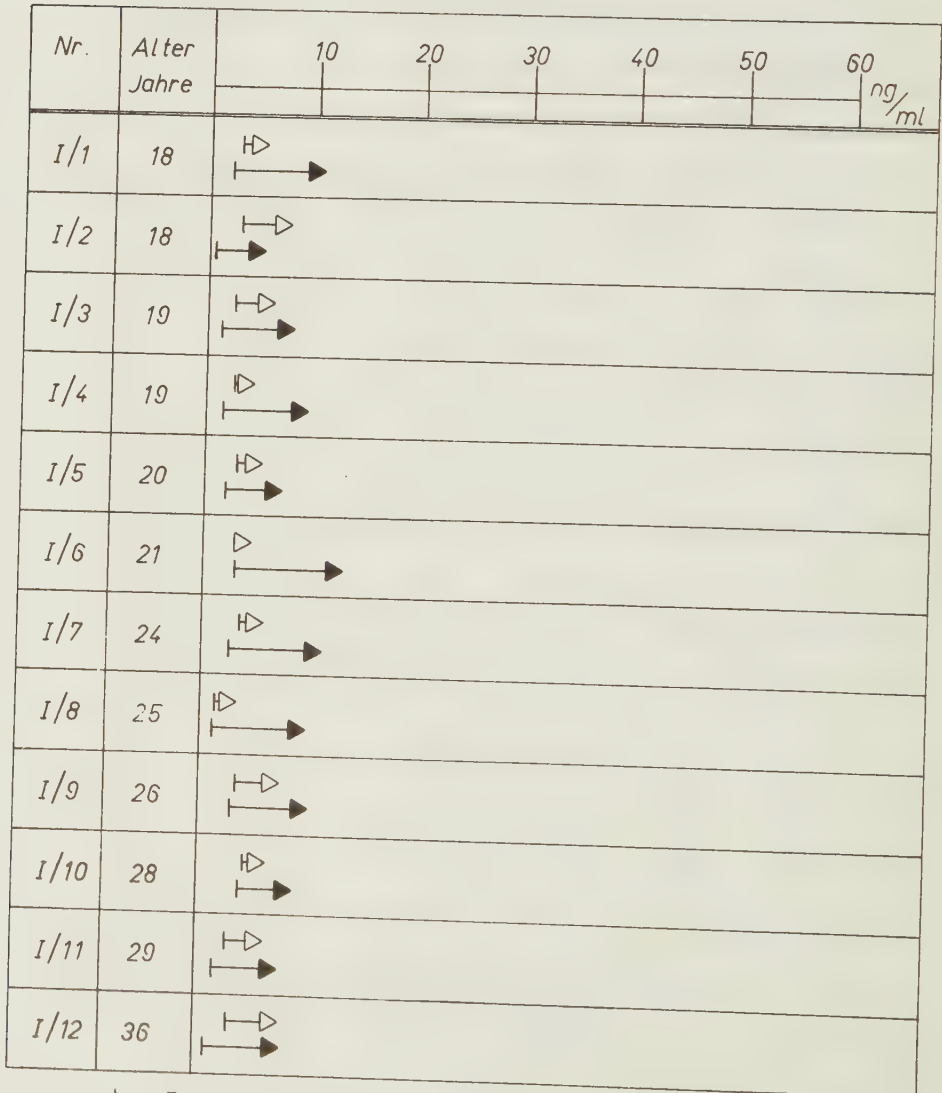
Tabelle 1 .

Untersuchungsergebnisse der Patientinnen mit regelmäßigen
Menstruationszyklen

Nr.	Alter (Jahre)	Menarche mit (Jahre)	FSH (ng/ml)		LH (ng/ml)	
			Basal- wert	Maximal- wert	Basal- wert	Maximal- wert
I/1	18	13	2,9	5,1	2,1	10,6
I/2	18	14	2,95	7,4	0,6	5,1
I/3	19	14/15	2,5	5,9	1,3	8,0
I/4	19	15	2,7	4,3	1,45	9,8
I/5	20	16	3,05	5,3	2,0	7,1
I/6	21	13 1/2	2,95	4,4	3,15	13,1
I/7	24	11/12	3,5	5,7	2,55	11,2
I/8	25	11	1,4	3,3	1,15	9,9
I/9	26	16	3,5	7,5	3,1	10,3
I/10	28	13/14	4,4	6,3	3,95	8,9
I/11	29	13/14	2,85	6,3	1,65	7,7
I/12	36	11 3/4	3,05	7,9	1,05	8,0
Mittelwerte			2,98	5,78	2,00	9,14

Abb. 3

FSH- und LH-Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit regelmäßigen Menstruationszyklen



| = Basalwert

▷ = Maximalwert von FSH

▴ = Maximalwert von LH

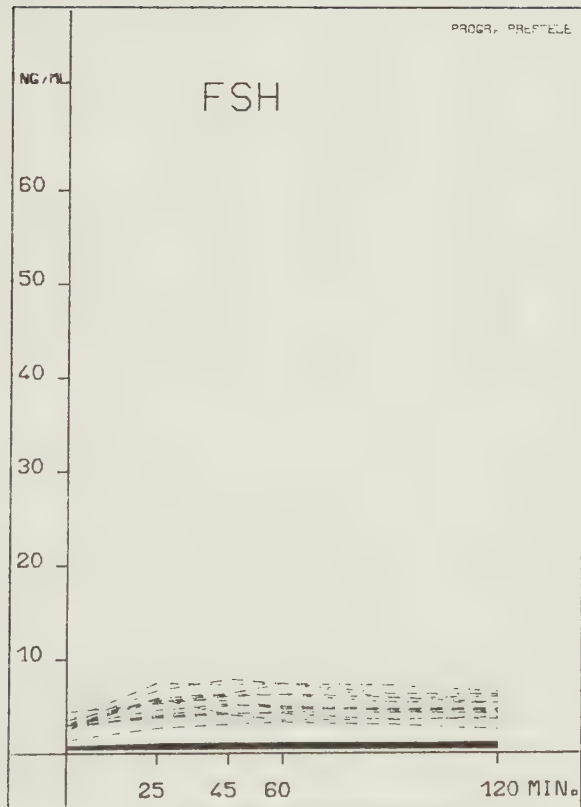


Abb. 4

FSH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen (—)
und bei einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der
Menopause (---)

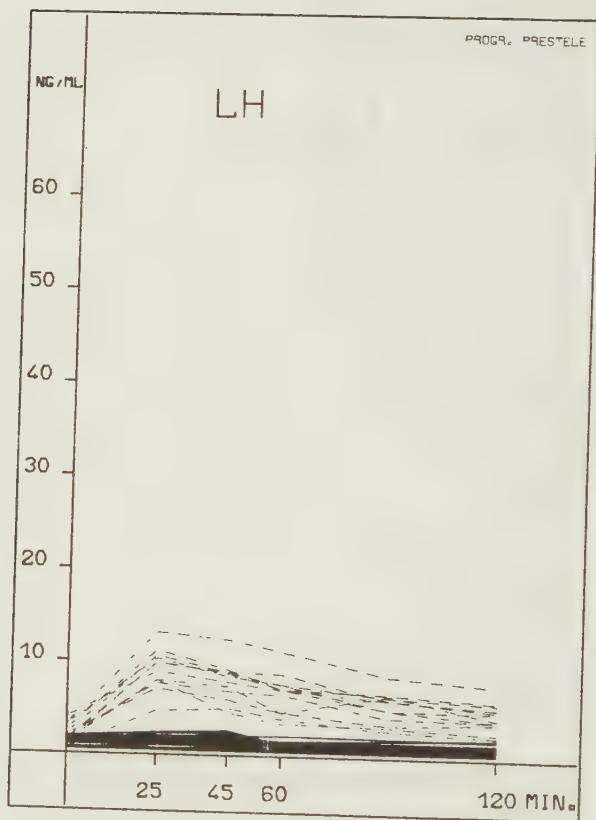


Abb. 5

LH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen (—)
und bei einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der
Menopause (---)

b. Patientinnen nach der Menopause

Während des Klimakteriums erlischt allmählich die Ovarialfunktion und damit auch die Hormonproduktion im Ovar. Die Hypophyse reagiert auf die niedrigen Hormonspiegel der Peripherie mit einer vermehrten Produktion der Gonadotropine. Dementsprechend hatten diese Patientinnen höhere FSH- und LH-Ausgangswerte als die in Gruppe a genannten Frauen. Die FSH-Basalwerte lagen zwischen 16,7-37,5 ng/ml, während sich die LH-Werte zwischen 4,25-16,1 ng/ml bewegten. Wir errechneten daraus den Mittelwert für FSH von 26,14 ng/ml und für LH von 9,71 ng/ml.

Nach einer LH-RH-Injektion erreichten die LH-Serumspiegel durchschnittlich einen Maximalwert von 21,1 ng/ml. Die Differenz dieses Durchschnittswertes zum durchschnittlichen Ausgangswert beträgt 11,39 ng/ml.

Der Mittelwert der maximalen FSH-Spiegel betrug 32,14 ng/ml. Daraus ergibt sich ein Differenzbetrag der gemittelten Maxima zu den gemittelten Basalwerten von 6,0 ng/ml.

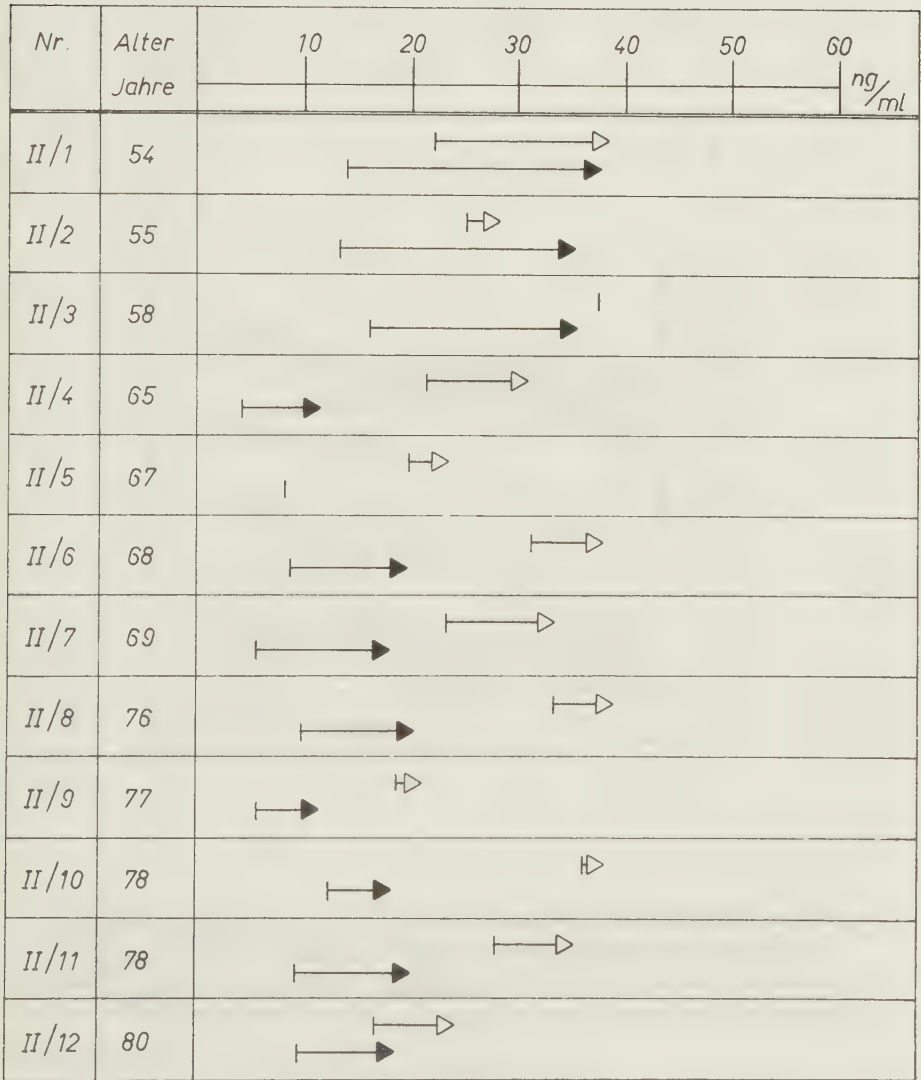
Tabelle 2

Untersuchungsergebnisse der Patientinnen nach der Menopause

Nr.	Alter (Jahre)	Jahre nach der Menopause	FSH (ng/ml)		LH (ng/ml)	
			Basal- wert	Maximal- wert	Basal- wert	Maximal- wert
II/1	54	5	22,15	38,3	14,0	37,6
II/2	55	6	25,3	28,1	13,2	35,3
II/3	58	5	37,5	37,5	16,1	35,4
II/4	65	10	21,35	30,7	4,25	11,4
II/5	67	15	19,7	23,3	8,2	8,2
II/6	68	13	31,25	37,7	8,65	19,5
II/7	69		23,3	33,3	5,5	17,9
II/8	76	24	33,3	38,8	9,8	20,2
II/9	77		18,7	20,9	5,6	11,3
II/10	78	23	36,1	37,9	12,4	18,1
II/11	78	31	27,9	35,1	9,2	19,9
II/12	80	34	16,7	24,1	9,6	18,4
Mittelwerte			26,14	32,14	9,71	21,1

Abb. 6

FSH- und LH-Serumkonzentrationen bei Patientinnen nach der Menopause



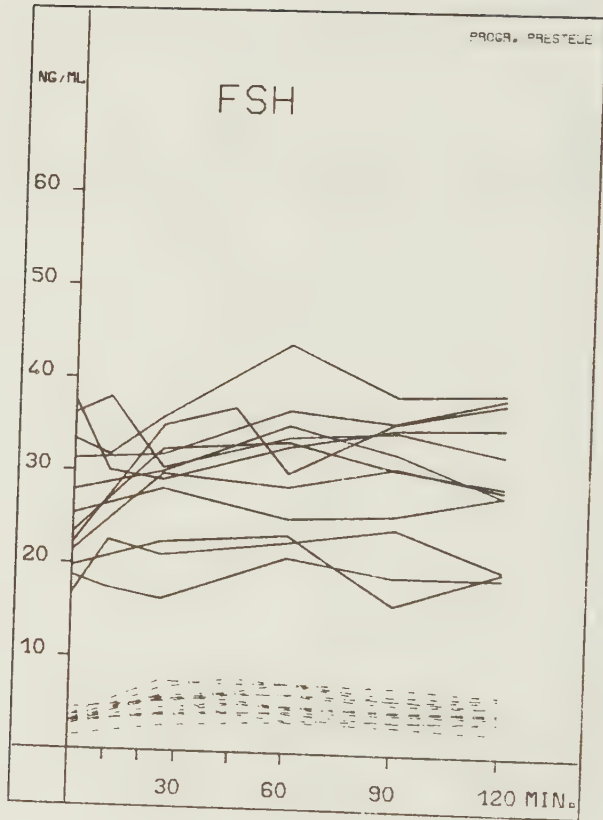


Abb. 7

FSH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei Patientinnen nach der Menopause (—) und bei
einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der Meno-
pause (---)

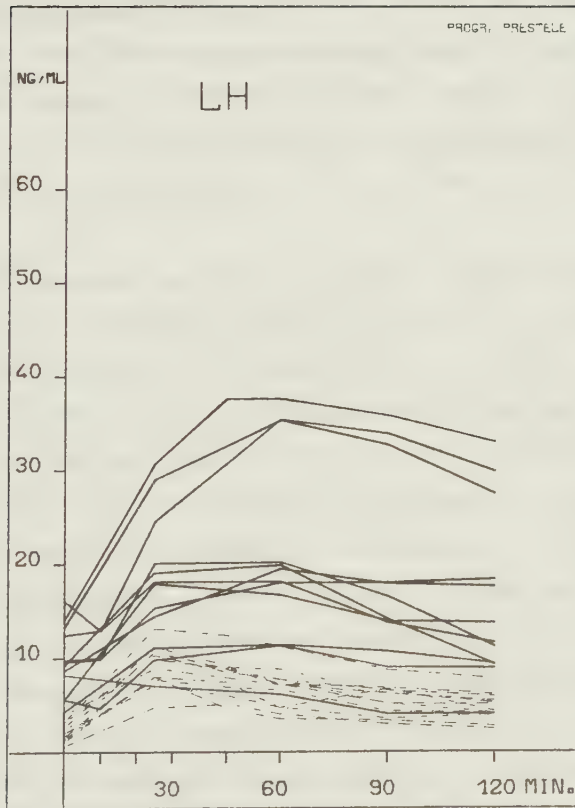


Abb. 8

LH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei Patientinnen nach der Menopause (—) und bei
einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der Meno-
pause (---)

c. Patientinnen mit Gonadendysgenesie

Bei 9 Frauen stellten wir vor der LH-RH-Injektion eine durchschnittliche LH-Konzentration von 11,32 ng/ml fest. Charakteristisch für dieses Reaktionsbild war der steile Anstieg auf einen durchschnittlichen Maximalwert von 38,34 ng/ml. Es ergab sich eine Differenz der Mittelwerte von 27,02 ng/ml für LH.

2 Patientinnen hatten einen sehr niedrigen Basalwert der LH-Konzentration (2,85 und 3,9 ng/ml). Eine dieser Patientinnen zeigte jedoch 45 Minuten nach der LH-RH-Injektion einen hohen Anstieg des LH-Spiegels auf 37,7 ng/ml, während sich die LH-Konzentration der anderen Patientin nur auf 13,7 ng/ml erhöhte. Die FSH-Basalwerte dieser beiden Frauen und die starke Reaktion nach der LH-RH-Injektion auf 60 und 56 ng/ml entsprach den Befunden bei den anderen 9 Patientinnen.

Für diese 9 Frauen errechnete sich ein Mittelwert der FSH-Basalkonzentrationen von 41,14 ng/ml. Der durchschnittliche Maximalwert lag bei 58,34 ng/ml. Bis auf einen Fall zeigten alle Patientinnen dieser Gruppe einen Anstieg der FSH-Konzentration auf über 50 ng/ml. Mit 44,1 ng/ml lag der Wert einer Patientin zwar unter 50 ng/ml, doch weit über dem durchschnittlichen Maximalwert von 32,14 ng/ml der Frauen nach der Menopause.

Eine Patientin mit laparoskopisch gesicherten Streakgonaden konnten wir in unsere Berechnungen nicht miteinbeziehen, da wir extrem niedrige LH- und FSH-Werte (0,65 und 3,3 ng/ml)

feststellten. Zusätzlich fanden wir einen sehr hohen Prolactinspiegel. Er betrug 107,5 ng/ml. Die Ursache dieser Befunde wird durch weitere diagnostische Maßnahmen geklärt werden müssen.

Tabelle 3

Klinische und morphologische Untersuchungsergebnisse der Patientinnen mit Gonadendysgenese

Patientin Nr. III/1

Karyotyp: 45/X0

Habitus: Minderwuchs

Laparoskopie: Uterus unauffällig. Tuben beidseits an typischer Stelle; das rechte Ovar ist strichförmig. Links ebenfalls normale Tube, am Ende kirschkerngroße, etwa 4 cm lange, gestielte Hydatide. Das linke Ovar scheint fast normal. Biopsie aus beiden Ovarien.

Histologie: Streifen gonaden, histologisch kein Anhalt für Y-Komponente.

Patientin Nr. III/2

Karyotyp: 46/XX1

Habitus: Minderwuchs. Wirkt äußerlich im Sinne eines Turner-Syndroms.

Laparoskopie: Leiste zwischen Rektum und Blase. Links eine strichförmige, typische dysgenetische Gonade. Rechts genauere Abklärung nötig.

Laparotomie: Es handelt sich um einen völlig infantilen, strichförmigen Uteruskörper, von dem zwei

Ligamenta rotunda abgehen. Die rechte Tube ist genauso wie die linke, die eine kleine Hydatide enthält, schlank und unauffällig. Beide Gonaden sind strichförmig, etwa 1 mm bis 2 mm im Durchmesser. Sicher dysgenetisch. Sicher keine Hoden.

Patientin Nr. III/3

Karyotyp: 46/XX-45/XO

Habitus: Minderwuchs

Histologie: Rechts Streakgonade. Links hypoplastische Gonade mit minimalem Keimmaterial. Gut stimuliert.

Patientin Nr. III/4

Karyotyp: 45/XO

Habitus: Kleinwuchs. Kurzer Hals mit tiefem Haaransatz; keine Brustdrüsenentwicklung; fehlende Genital- und Achselbehaarung;

Laparoskopie: Uteruskörper ist nicht sicher zu erkennen. Zwischen beiden "Tubenabgängen" ist eine schmale Gewebefalte. Beidseits finden sich weißliche Streifen, wie sie für die Gonadendysgenese typisch sind.

Patientin Nr. III/6

Karyotyp: 46/XY

Habitus: Genital- und Achselbehaarung spärlich, nur

geringe Brustentwicklung. Kirschkerngroßer Uterus.

Laparotomie: Zierstecknadelgroßes Gonadoblastom bei der dysgenetischen Gonade, bei XY-Konstellation. Voll ausgebildete, sehr lange Tuben. Anstelle der Gonaden eine 3 cm lange, gering erhabene Leiste, deren Oberfläche durchaus ovarähnlich ist.

Histologie: Linke Gonade: Die Gonade ist ganz atypisch gestaltet.

Rechte Gonade: Dem Ovar fehlt nur der Keimparenchymanteil. Hier ist entweder hyalinisiertes Bindegewebe oder aber atrophisches Rindenstroma mit multiplen kleinen und großen Verkalkungsherden zu sehen, auch Inklusionsdrüsen. Kein Fremdgewebe (wie auf der anderen Seite).

Uterus: Funktionsloses Corpusendometrium in dem kleinen Uterus.

Patientin Nr. III/7

Karyotyp: 46/XX-45/XO

Habitus: Minderwuchs. Hypoplasie der Mammæ, fehlende Sekundärbehaarung.

Laparotomie: Uterus fehlt. Beidseits hypoplastische Tuben, unter denen sich streifenförmige, stecknadeldicke, etwa 4 cm lange Gonadenstreifen von weißlicher Farbe befinden. Die Tuben laufen in der Mitte

über dem Scheidenende zusammen, ohne tastbare Verdickungen oder Uterusknospen erkennen zu lassen.

Patientin Nr. III/8

Karyotyp: 46/XX-46/XY

Habitus: Normaler weiblicher Behaarungstyp, Mammae kaum entwickelt. Vulva unauffällig, wenig Vaginalsekret, zierliche Portio.

Laparoskopie: Kleiner infantiler Uterus. Auf der rechten Seite ein sehr kleines Ovar mit einer hypoplastischen Tube. Links war der Eierstock nicht zur Darstellung zu bringen. Genaue Abklärung durch Laparotomie nötig.

Histologie: Keimzellfreie fibrosierte Ovarialanlagen beidseits bei XY-Mosaik mit typischer Ausbildung von Tuben und Uterus. Reichlich Hiluszellen, Gartnergangreste und ein adrenaler Zellrest (auf der rechten Gonadenleiste).

Patientin Nr. III/9

Karyotyp: 46/XX

Habitus: Zierliche, 1,50 m große Patientin; weiblicher Habitus, normale Behaarung. Uterus etwa pflaumengroß.

Histologie: In Kenntnis der klinischen Daten kann das mikroskopische Bild den Eindruck von dysgenetischen Gonaden unterstreichen.

Patientin Nr. III/10

Karyotyp: 46/XXq1

Habitus: Gedrungener Habitus; tiefer Haaransatz; gut entwickelte Mammae;

Laparoskopie: Beide Ligamenta rotunda sehr zart angelegt.
Beide Tuben sehr dünn, in der Gegend des rechten Ovars findet sich ein etwa 8 mm langer, 2 mm breiter weißer Streifen. Links erscheint dieser weißliche Streifen ebenfalls, jedoch nur halb so groß. Ovarialbiopsie rechts.

Histologie: Tiefreichende Ovarialbiopsie, die auch große Hilusgefäße erfaßt hat. Keinerlei typische Rindensubstanz getroffen. Man findet allerdings Gartnergangsreste.

Nachschnitte: Hier findet sich nun die glänzende hyalin sklerotische Gonadenrinde mit dem ursprünglichen Oberflächenserosaüberzug. Auch wieder die typischen Reste des Rete ovarii.

Beurteilung: Hyaline Streifengonade ohne jedes Keimmaterial.

Patientin Nr. III/11

Karyotyp: 46/XX

Habitus: Äußerliches unauffällig

Laparoskopie: Gonaden verdeckt.

Laparotomie: Uterus ist minimal, deutlich hypoplastisch; die Tuben sind zart und schlank. Beidseits typische Streakgonaden, wobei rechts am oberen Pol der Gonade eine erbsgroße mit klarer Flüssigkeit gefüllte Zyste zu sehen ist.

Histologie: Rechtes Adnex: In Kenntnis von ovariellen Strukturen kann man diesem Skleroseband die Topographie ansehen. Kein Keimmaterial.

Teil der linken Gonade: Anstelle eines gewohnten ovariellen Stromas sieht man hier fibrös degeneriertes Bindegewebe, mit der zwickelartigen Lagerung gut erkennbar. Eingelagert sind gangartige Hohlräume mit einem einschichtigen kubischen bis zylindrisch einschichtigen Epithel. Aus den vorliegenden Schnitten kann man nicht sicher Keimmaterial erkennen.

Beurteilung: Streakgonaden beidseits.

Patientin Nr. III/12

Karyotyp: 46/XX

Habitus: Äußerlich unauffällig

Laparoskopie: Anstelle der Ovarien sieht man beidseitig silbrigglänzende, jedoch glatte, dünne Streifen, welche sich am lateralen Peritonealansatz verlieren. Es liegt also das Bild einer Gonadendysgenese vor.

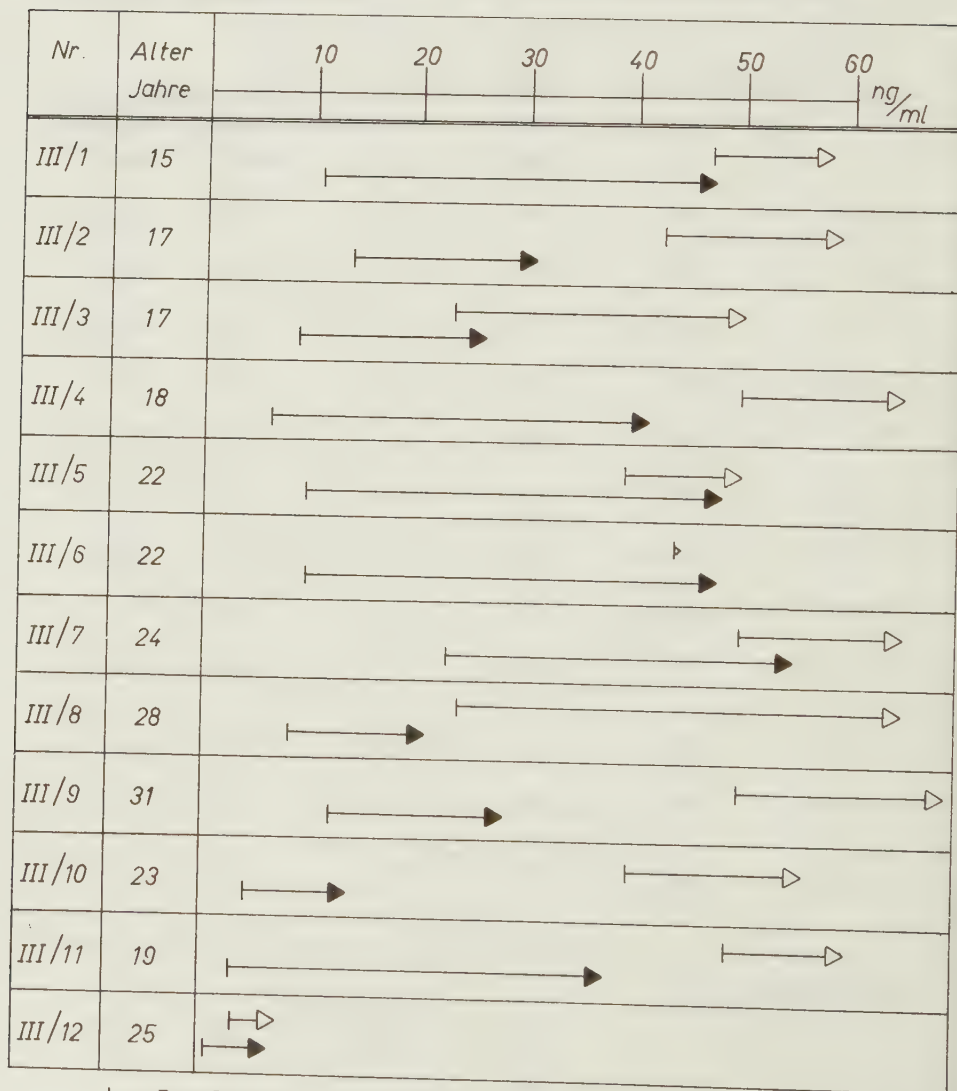
Tabelle 4

Untersuchungsergebnisse der Patientinnen mit Gonadendysgenesie

Nr.	Alter (Jahre)	Karyo- typ	FSH (ng/ml)		LH (ng/ml)	
			Basal- wert	Maximal- wert	Basal- wert	Maximal- wert
III/1	15	XO	47,1	58	10,75	47,0
III/2	17	XXi	42,7	59	13,75	30,7
III/3	17	XX/XO	23,2	50	8,75	26,1
III/4	18	XO	50,0	65	6,2	41,4
III/5	22	XO	39,3	50	9,65	48,2
III/6	22	XY	43,95	44,1	9,6	47,7
III/7	24	XX/XO	50,0	65	22,9	55,0
III/8	28	XX/XY	24,0	65	8,25	20,7
III/9	31	XX	50,0	69	12,05	28,3
III/10	23	XXq1	39,9	56	3,9	13,7
III/11	19	XX	49,0	60	2,85	37,7
III/12	25	XX	3,3	7,3	0,65	6,5
Mittelwerte aus III/1 - III/9			41,14	58,34	11,32	38,34

Abb. 9

FSH- und LH-Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Gonadendysgenese



| = Basalwert

▷ = Maximalwert von FSH

▴ = Maximalwert von LH

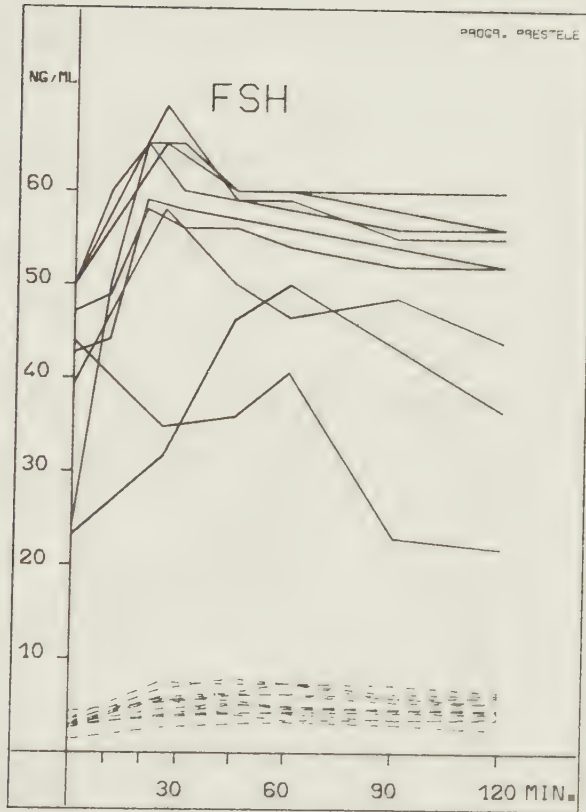


Abb. 10

FSH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei Patientinnen mit Gonadendysgenese (—) und
bei einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der
Menopause (---)

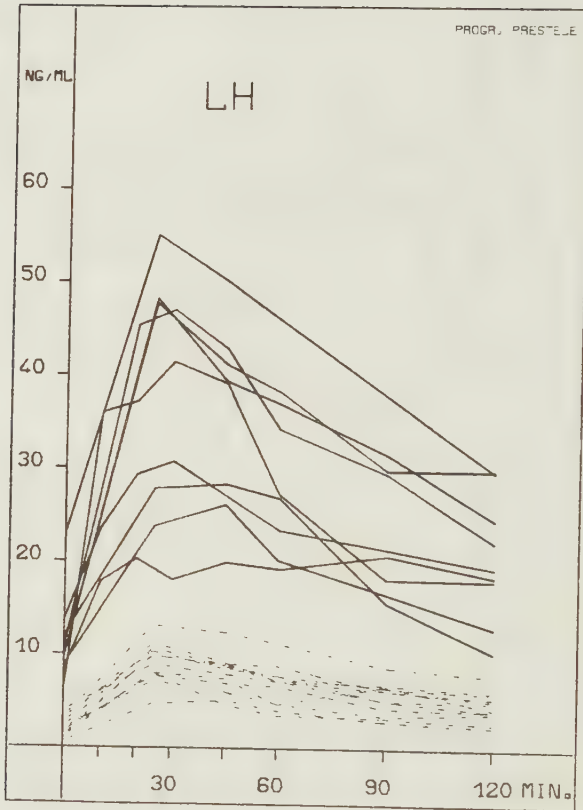
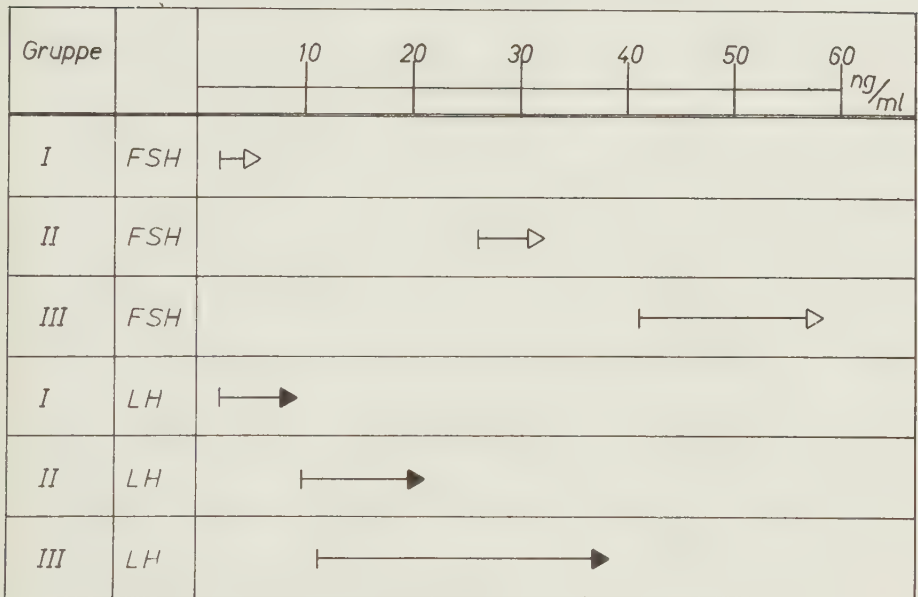


Abb. 11

LH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei Patientinnen mit Gonadendysgenese (—) und
bei einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der
Menopause (---)

Abb. 12

Mittelwerte der FSH- und LH-Serumkonzentrationen



I = Patientinnen mit regelmäßigen Menstruationszyklen

II = Patientinnen nach der Menopause

III = Patientinnen mit Gonadendysgenese

| = Basalwert

▷ = Maximalwert von FSH

▶ = Maximalwert von LH



Abb. 13

FSH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei zwei Patientinnen mit Gonadendysgenesie (—),
deren LH - Ausgangswerte im Bereich der LH - Basalwerte des
Vergleichskollektivs gesunder Frauen vor der Menopause (---)
lagen

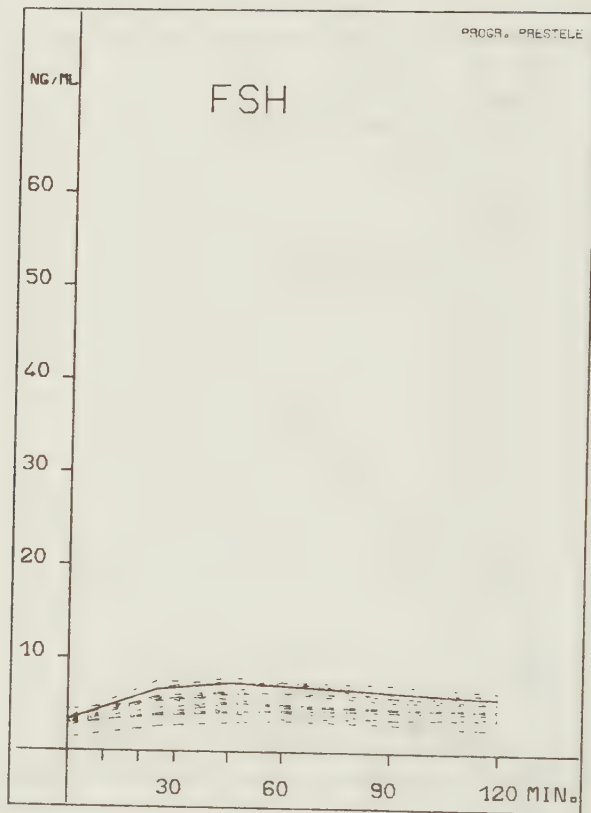


Abb. 15

FSH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei einer Patientin mit Gonadendysgenese (—) und
einem erhöhten Prolactinspiegel von 107,5 ng/ml und bei
einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der Meno-
pause (---)

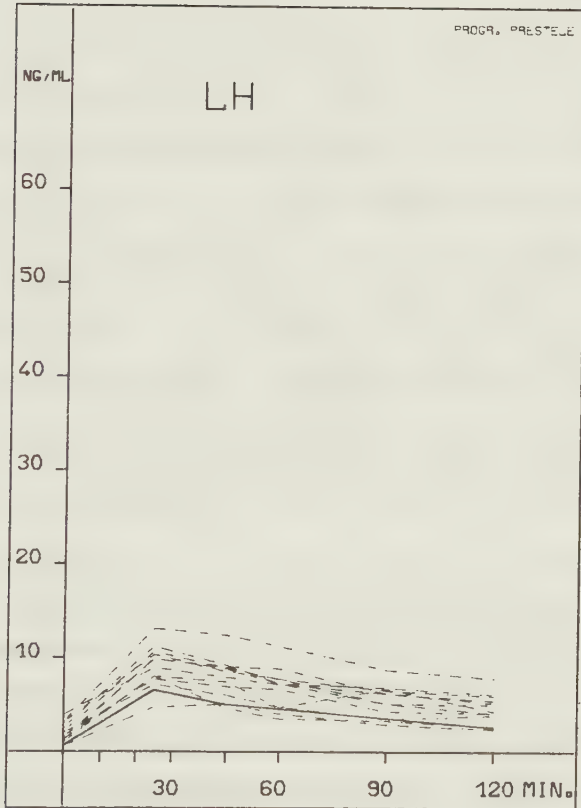


Abb. 16

LH - Serumspiegelverlauf während des LH-RH-Stimulations-
testes bei einer Patientin mit Gonadendysgenesie (—)
und einem erhöhten Prolactinspiegel von 107,5 ng/ml und
bei einem Vergleichskollektiv gesunder Frauen vor der
Menopause (---)

IV. Diskussion

Die Bestimmung der FSH- und LH-Serumkonzentrationen vor und nach einer LH-RH-Injektion bei drei unterschiedlichen Patientengruppen ergab zusammenfassend folgendes Ergebnis:

Die FSH- und LH-Serumkonzentrationen bei Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen entsprachen den Ergebnissen früherer Untersuchungen. Die LH-Werte stiegen bei dieser Gruppe nach einer LH-RH-Stimulation höher an als die FSH-Werte.

Bei den Frauen nach der Menopause zeigte sich eine Umkehr des Reaktionsbildes: Die FSH-Serumkonzentrationen waren bei dieser Patientengruppe höher als die LH-Konzentrationen. Insgesamt waren die Gonadotropine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

Bei Patientinnen mit Gonadendysgenesie stiegen die FSH-Werte deutlich höher an als bei den Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen und nach der Menopause. Die LH-Werte zeigten keine Erhöhung in diesem Ausmaße. Daraus kann man schließen, daß die im Rückkopplungsmechanismus mit dem LH in direktem Zusammenhang stehenden Hormone oder ähnliche Stoffe nach der Menopause und bei Gonadendysgenesie mindestens teilweise produziert werden.

Bei Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen ist die FSH-Reaktion auf LH-RH niedriger als die LH-Reaktion. Mit dem Verschwinden der Ovarialfunktion kommt es zu einer Umkehr des Reaktionsbildes. Beim Vergleich der FSH-Konzentrationen der Patientinnen nach der Menopause mit denen der Patien-

tinnen mit Gonadendysgenese stellt man bei letzteren einen extrem hohen FSH-Anstieg fest. Bei Frauen mit Gonadendysgenese ist folglich der Rückkopplungsmechanismus zum FSH im Gegensatz zum Regelkreis des LH völlig gestört. Eine Erklärung dafür ergibt sich aus bisher noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Becker, in denen gezeigt werden konnte, daß das dem FSH entgegenwirkende Hormon mit dem postulierten Namen "Inhibin" sehr wahrscheinlich aus den Granulosazellen stammt. Da in dysgenetischen Gonaden auf Grund der fehlenden Follikel keine Granulosazellen vorhanden sind, fehlt auch das dem FSH entgegenwirkende Hormon, und es kommt zu einer extrem hohen FSH-Sekretion, die in diesem Ausmaß nur bei der Gonadendysgenese gefunden wird.

Da bei Gonadendysgenesen mit einer Y-Komponente im Chromosomenmuster sehr häufig maligne Tumoren gefunden werden, die bei einer XO-Chromosomenaberration äußerst selten auftreten (38), empfiehlt sich folgendes diagnostisches Vorgehen: Zeigt sich bei der endokrinologischen Untersuchung einer Patientin das für eine Gonadendysgenese typische Bild, folgt eine Chromosomenanalyse. Wird dabei eine Y-Komponente festgestellt, sollten die Gonadenanlagen entfernt werden. Andernfalls ist ein operatives Vorgehen nicht mehr angezeigt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß in den Fällen, bei denen eine Gonadendysgenese endokrinologisch festgestellt wird, nach einer Chromosomenanalyse auf weitere diagnostische Maßnahmen verzichtet werden kann.

V. Zusammenfassung

Bei 12 Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen im Alter zwischen 18 und 36 Jahren, bei 12 Frauen, die mindestens 5 Jahre nach der Menopause waren, und bei 12 Frauen mit Gonadendysgenese (15 bis 25 Jahre alt) wurde eine Stimulation des Hypophysenvorderlappens mit 25 µg LH-RH (Luteinisierungshormon-Releasinghormon) durchgeführt. Die Serumkonzentrationen der Hormone FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) vor und nach einer LH-RH-Stimulation wurden radioimmunologisch gemessen. Dabei wurde die Doppelantikörper-Solid-Phase-Method angewandt.

Eine Chromosomenanalyse bei den Patientinnen mit Gonadendysgenese ergab dreimal einen Karyotyp 46/XX, zweimal ein 46/XX-45/XO-Mosaik, dreimal eine 45/XO Chromosomenaberration, zweimal ein Isochromosom X, einen Karyotyp 46/XY und ein 46/XX-46/XY-Mosaik.

Die Gonadendysgenese wurde bei 11 Patientinnen durch Laparoskopie oder Laparotomie gesichert.

Die radioimmunologische Bestimmung der FSH- und LH-Serumkonzentrationen erbrachte folgendes Ergebnis:

Bei Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen steigen die LH-Werte nach einer LH-RH-Stimulation höher an als die FSH-Werte.

Bei den Frauen nach der Menopause und bei Patientinnen mit Gonadendysgenese zeigt sich ein umgekehrtes Reaktionsbild. Die FSH-Konzentrationen nehmen nach einer LH-RH-Stimulation

höhere Werte an als die LH-Konzentrationen. Insgesamt sind die Gonadotropine im Vergleich zu den Frauen mit regelmäßigen Menstruationszyklen bei beiden Gruppen erhöht. Die FSH-Werte der Patientinnen mit Gonadendysgenese liegen jedoch deutlich höher als die FSH-Konzentrationen der Frauen nach der Menopause, während dieser Unterschied bei den LH-Werten nicht so ausgeprägt ist.

Zusammenfassend kann man schließen, daß eine Gonadendysgenese mit Hilfe des LH-RH-Stimulationstestes diagnostiziert werden kann, und daß außer einer Chromosomenanalyse zur Feststellung einer eventuell vorhandenen Y-Komponente keine weiteren diagnostischen Maßnahmen mehr nötig sind.

VI. Literatur

1. Andrews, J.:

Gestreifte Gonaden und das Y-Chromosom
J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonwealth 78 (1971), 448

2. Baramki, T.A.:

Sex chromosomal disorders
Obstet. and Gynaec. Annual 1 (1972), 29

3. Becker, H.:

Untersuchungen mit dem synthetischen Gonadotropin-Releasing-Faktor (LH-RH) bei primären und sekundären Hodenparenchymschäden
Rehabilitationsschrift, Erlangen 1976

4. Daniel, P.M.:

The anatomy of the hypothalamus and pituitary gland
In: Ganong, W.F., L. Martini (Hrg.):
Neuroendocrinology I
Academic Press: New York and London 1966, 242

5. Darlington, C.D., L.F. La Cour:

Methoden der Chromosomenuntersuchung
Franckh'sche Verlagshandlung: Stuttgart 1963

6. Davidson, J.M.:

Feed-back control of gonadotropin secretion
In: Ganong, W.F., L. Martini (Hrg.):
Frontiers in Neuroendocrinology
Oxford University Press: New York 1969, 343

7. Donald, H.A., E.A. Espimer:

The plasma gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in patients with primary hypogonadism
J. Clin. Endocrin. Metab. 39 (1974), 364

8. Ferguson-Smith, M.A.:

Karyotyp-phenotyp correlations in gonadal
dysgenesis

J. Med. Genet. 2 (1965), 142

9. Franchimont, P.:

Dosage radioimmunologique des gonadotrophins
folliculostimulante et lutéinisante

J. Labld. Compds. 2 (1966), 303

10. Franchimont, P., H. Becker, Ch. Ernould, Ch. Thys, A. De-
moulin, J.P. Bourguignon, J.J. Legros and
J.C. Valcke:

The effect of hypothalamic luteinizing hormone
releasing hormone (LH-RH) on plasma gonadotropin
levels in normal subjects

Clin. Endocrin. 3 (1974), 27

11. Franchimont, P.:

Radioimmunologische Bestimmung von follikel-
stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisieren-
dem Hormon (LH) im Serum

In: Breuer, H., D. Hamel und H.L. Krüskemper (Hrg.):
Methoden der Hormonbestimmung

Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1975, 32

12. Gropp, A.:

Untersuchungen der Chromosomen

In: Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen,
J. Zander (Hrg.):

Gynäkologie und Geburtshilfe, Band I

Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1969, 892

13. Harris, G.W.:

Oestrous rhythm, pseudopregnancy and the pituitary
stalk in the rat

J. Physiol. London 111 (1950), 347

14. Harris, G.W.:

The induction of ovulation in rabbit by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophyseal mechanism

Proc. Roy. Soc. Biol. 122 (1937), 374

15. Harris, G.W. and R.T. Johnson:

Regeneration of the hypophyseal stalk in the monkey (*Macacus rhesus*)

Nature London 165 (1950), 819

16. Harris, G.W.:

Neural control of the pituitary gland
Arnold: London 1955

17. Harris, G.W., M. Reed and C.P. Fawcett:

Hypothalamic releasing factors and the control of the anterior pituitary function

Brit. Med. Bull. 22 (1966), 266

18. Hauser, G.A., M. Keller, R. Wenner:

Gonadendysgenese

Schweiz. Med. Wschr. 86 (1956), 266

19. Izarashi, M. and S.M. Mc Cann:

A hypothalamic follicle-stimulating hormone releasing factor

Endocrin. 74 (1964), 446

20. Keller, F.J., C. Gerber, F. Salmelli, H.G. Kopp, Y. Floersheim:

Diagnostische und therapeutische Verwendung von synthetischem LH-Releasinhormon

Schweiz. Med. Wschr. 104 (1974), 1269

21. Lunenfeld, B. und M. Glezerman:

Aspekte zur Differentialdiagnose von Störungen
der Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse unter
besonderer Berücksichtigung der diagnostischen
und therapeutischen Anwendung von Gonadotropin-
-Releasing-Hormon (GnRH)

Wien. Klin. Wschr. 86 (1974), 238

22. Marshall, F.H.A. and E.G. Verney:

The occurrence of ovulation and pseudopregnancy
in the rabbit, a result of central nervous
stimulation

J. Physiol. London 86 (1936), 327

23. Martius, H.:

Lehrbuch der Gynäkologie

Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1971

24. Matsuo, H., Y. Baba, R.M.G. Nair, A. Arimura and A.V. Schally:

Structure of porcine LH and FSH releasing hormone
I. The proposed aminosacid sequence

Biochem. Biophys. Res. Comm. 32 (1971), 1334

25. Matsuo, H., A. Arimura, R.M.G. Nair and A.V. Schally:

Synthesis of the porcine LH and FSH releasing
hormone by the solid phase method

Biochem. Biophys. Res. Comm. 45 (1971), 822

26. Mc Cann, S.M. and A.P.S. Dhariwal:

Hypothalamic releasing factors and the neuro-
secretory link between the brain and anterior
pituitary

In: Ganong, W.F. and L. Martini (Hrg.):

Neuroendocrinology I

Academic Press: New York 1966, 261

27. Midgley, R.A.:

Radioimmunoassay: A method for human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone
Endocrin. 79 (1966), 10

28. Midgley, R.A.:

Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone
J. Clin. Endocrin. 27 (1967), 295

29. Midgley, R.A. and R.B. Jaffe:

X. Episodic fluctuations of LH during the menstrual cycle
J. Clin. Endocrin. Metab. 33 (1971), 962

30. Overzier, C.:

Die Intersexualität
In: Käser, O., V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander (Hrg.):
Gynäkologie und Geburtshilfe, Band I
Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1969, 93

31. Saxena, B.B., H. Denver, H.M. Gandy and R.E. Petersen:

Radioimmunoassay of human follicle stimulating and luteinizing hormones in plasma
J. Clin. Endocrin. 28 (1968), 519

32. Schally, A.V., A. Arimura, C.Y. Bowers, A.J. Kastin, S. Sawano and T.W. Redding:

Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function
Rec. Prog. Hormone Res. 24 (1968), 497

33. Schally, A.V., A. Arimura, Y. Baba, R.M.G. Nair, H. Matsuo, T.W. Redding, L. Debeljuk and W.F. White:
Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone
Biochem. Biophys. Res. Comm. 43 (1971), 393
34. Schally, A.V., A. Arimura, A.J. Kastin, H. Matsuo, Y. Baba, T.W. Redding, R.M.G. Nair, L. Debeljuk and W.F. White:
Gonadotropin releasing hormone: One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormone
Science 173 (1971), 1036
35. Schally, A.V., T.W. Redding, H. Matsuo and A. Arimura:
Stimulation of FSH and LH release in vitro by natural and synthetic LH and FSH releasing hormone
Endocrin. 90 (1972), 1561
36. Schally, A.V., A.J. Kastin and A. Arimura:
FSH-releasing hormone and LH-releasing hormone
Vitamines and Hormones 30 (1972), 83
37. Schally, A.V., A. Arimura and A.J. Kastin:
Hypothalamic regulatory hormones
Science 179 (1973), 341
38. Schellhas, H.F., J.M. Trujillo, F.N. Rutledge and A. Cork:
Germ cells tumors associated with XY gonadal dysgenesis
Am. J. Obstet. Gynaec. 109 (1971), 1197
39. Schmidt-Matthiesen, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe
Schattauer Verlag: Stuttgart 1975

40. Smith, P.E.:

Hastening development of female genital system
by daily homoplastic pituitary transplants
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. New York 1926-27, 131

41. Staemmler, H.J.:

Störungen der weiblichen Sexualfunktion
In: Jores, A. und H. Nowakowski:
Praktische Endokrinologie und Hormontherapie
nicht endokriner Erkrankungen
Georg Thieme Verlag: Stuttgart 1968, 245

42. Zondek, B.:

Hormones of ovary and of anterior lobe of
pituitary
Med. Klin. 23 (1927), 463

43. Zondek, B. and S. Aschheim:

Effects of hormones of anterior lobe of hypo-
physis on ovarian function
Arch. f. Gynäk. 130 (1927), 1

44. Zondek, B.:

Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorder-
lappens
Springer Verlag: Wien 1935

Ich danke allen, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K.G. Ober für die Übernahme des Korreferates, Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Becker für die Überlassung des Themas, für die geduldige und hilfreiche Unterstützung bei der Ausarbeitung und für die Übernahme des Referates, Herrn Dipl.-Math. H. Prestele vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation für die Erarbeitung der graphischen Darstellungen und Frau L. Dennert für die freundliche Hilfe im endokrino-logischen Labor der Universitäts-Frauenklinik.

Lebenslauf

Am 9. August 1952 wurde ich, Sibylle Emma Maria Wohlleben, als erstes Kind des Holzkaufmanns Wolfgang Wohlleben und seiner Ehefrau Friedlinde Wohlleben, geb. Möhrle in Weisenburg i. Bay. geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Weisenburg. Nach der 4. Klasse trat ich 1963 in das Gymnasium Weisenburg i. Bay. ein, an dem ich 1972 das Abitur bestand. Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. 1974 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, 1975 den Ersten Abschnitt, 1978 den Zweiten Abschnitt und 1979 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg ab.

